FACULTÉ DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE LILLE

4e SÉRIE — N° 102

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Lundi 10 Juin 1895, à 5 heures

PAR

Pierre-Jean-Baptiste-Emery DHAUSSY

Né le 1er Août 1867, à Arras (Pas-de-Calais)

Ancien interne de l'Hôpital-Saint-Jean d'Arras.

De l'action du Chlorhydrate d'apomorphine

SUR

LE CHIMISME STOMACAL

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

Président de la Thèse : **M. Wertheimer.**

Suffragants : **MM. Morelle.**
Surmont.
Bédart.

Suppléant : **M. Laguesse.**

IMPRIMERIE MODERNE D'ARRAS

7, Place du Wetz-d'Amain, 7.

1895

FACULTÉ DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE LILLE

4e SÉRIE — N° 102

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Lundi 10 Juin 1895, à 5 heures

PAR

Pierre-Jean-Baptiste-Emery DHAUSSY

Né le 1er Août 1867, à Arras (Pas-de-Calais)

Ancien interne de l'Hôpital-Saint-Jean d'Arras.

De l'action du Chlorhydrate d'apomorphine

SUR

LE CHIMISME STOMACAL

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.

Président de la Thèse : M. **Wertheimer.**

Suffragants : MM. **Morelle.** **Surmont.** **Bédart.**

Suppléant : M. **Laguesse.**



IMPRIMERIE MODERNE D'ARRAS

7, Place du Wetz-d'Amain, 7.

1895

UNIVERSITÉ DE FRANCE — ACADÉMIE DE LILLE

FACULTÉ

DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Doyen de la Faculté : M. F. DE LAPERSONNE (I. ✿).

Clinique médicale	MM. WANNEBROUCQ (✱, I. ✿), professeur.
	LEMOINE (A. ✿), id.
Clinique chirurgicale	FOLET (✱, I. ✿), id.
	DUBAR (✱, I. ✿), id.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LELOIR (✱, A. ✿, O. ✠, Ⓜ), id.
Clinique obstétricale	GAULARD (I. ✿), id.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE (I. ✿), id.
Pathologie interne et expérimentale	LEROY (A. ✿), id.
Pathologie chirurgicale	BAUDRY (A. ✿), ✠, id.
Anatomie pathologique et pathologie générale	CURTIS (A. ✿), chargé du cours.
Thérapeutique	COMBEMALE (A. ✿, Ⓜ.), professeur.
Hygiène	SURMONT (A. ✿), chargé du cours.
Médecine légale	CASTIAUX (I. ✿), professeur.
Physiologie	WERTHEIMER (I. ✿), id.
Anatomie	DEBIERRE (A. ✿), id.
Histologie	LAGUESSE, chargé du cours.
Chimie médicale et toxicologie	LESCŒUR (I. ✿), professeur.
	LAMBLING (A. ✿), id.
Physique médicale	DOUMER (A. ✿), id.
Histoire naturelle médicale	MONIEZ (I. ✿), id.
Pharmacie et pharmacologie	LOTAR (I. ✿), id.
Matière médicale	MORELLE (A. ✿), id.
Parasitologie	TH. BARROIS (C. ✠, A. ✿), id.

Cours complémentaires.

Maladies des enfants	MM. CASTELAIN (I. ✿, chargé du cours.
Clinique chirurgicale des enfants	PHOCAS (A. ✿), id.
Médecine opératoire	CARLIER, id.

Doyens honoraires : MM. WANNEBROUCQ (✱, I. ✿) et FOLET (✱, I. ✿).

Agrégés en exercices : MM. THIBAUT (C. ✠, A. ✿), PHOCAS (A. ✿), LAGUESSE, CURTIS (A. ✿), SURMONT (A. ✿), CARLIER, CASTEX, BÉDARD (C. ✠), BAYRAC et AUSSET.

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878.)

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

Monsieur le Docteur WERTHEIMER

Professeur de Physiologie

A Monsieur le Docteur E. TRANNOY

Médecin en Chef de l'Hôpital d'Arras

Chevalier de la Légion d'Honneur

A Messieurs les Docteurs

LESTOCQUOY et BÉHAGUE

Chirurgiens de l'Hôpital d'Arras

Introduction

L'examen du chimisme stomacal indispensable pour le diagnostic de certaines dyspepsies entre de plus en plus dans la pratique médicale. Ils sont déjà nombreux les médecins soucieux d'appuyer les données de la clinique par des moyens d'investigation plus en rapport avec les connaissances physiologiques actuelles.

C'est dans le but d'apporter une modeste contribution à la séméiologie des affections de l'estomac que nous avons entrepris le sujet de cette thèse et fait les expériences nécessaires pour la mener à bonne fin.

Nous avons voulu savoir si les propriétés vomitives de l'apomorphine pouvaient être utilisées dans la pratique de l'examen du chimisme stomacal.

Dans une première partie, nous passons brièvement en revue, les travaux chimiques et physiologiques qui ont été faits sur l'apomorphine et ses composés, particulièrement le chlorhydrate d'apomorphine.

Dans la seconde partie nous relatons nos expériences personnelles et l'interprétation que nous dónnons des résultats obtenus.

Au cours de ces expériences entreprises spécialement au point de vue du chimisme stomacal, nous avons observé quelques phénomènes physiologiques que nous ne pouvons passer sous silence. Nous les relatons à la fin de cette deuxième partie.

Mais avant d'entreprendre la rédaction de ce travail, nous nous faisons un devoir respectueux de remercier notre maître, le professeur agrégé Surmont qui nous a si bienveillamment admis à travailler dans son laboratoire et a mis ä notre disposition sa science et sa compétence bien connues.

Nous adressons à Monsieur le professeur Wertheimer, l'expression de nos meilleurs sentiments de gratitude pour l'honneur qu'il nous fait de vouloir bien accepter la présidence de cette Thèse.

Que notre ami M. Chrétien, préparateur au laboratoire, qui nous a souvent aidé dans nos recherches, reçoive l'expression amicale de nos remerciements.

PREMIÈRE PARTIE

Historique.

En 1845, Arppe, élève de Woelher, dans un travail intitulé : « D'un changement remarquable de la morphine sous l'influence de l'acide sulfurique, » donne la description d'un corps nouveau, où l'on peut déjà reconnaître les caractères chimiques de l'apomorphine.

En 1848, paraît un travail de Laurent et Gerhardt (sur deux dérivés de la morphine et de la narcotine, In. Journal de chimie et de physique, 3e série, t. XXIV). — Ces auteurs donnent le nom de sulphomorphine à la nouvelle substance obtenue.

Anderson (De la constitution de la codéïne et de ses dérivés. — In. Edinburgh royal Society transaction, t. XX) l'obtient au moyen de la codéïne et de l'acide sulfurique.

La connaissance complète de l'apomorphine, de sa constitution chimique et de sa préparation est due à deux savants d'Edimbourg, MM. Mathiessen et Wright, qui la font dériver de la morphine par la disparition d'un équivalent d'eau. (De l'action de l'acide chlorhydrique sur la morphine et la codéïne.

In. Procedings of the royal Society t. XVII et Bulletin de la Société de Chimie de Paris 1868). Ces deux savants annonçaient les premiers l'action physiologique de l'apomorphine. Une très petite dose, disent-ils provoque rapidement le vomissement, et une dépression remarquable, mais transitoire et sans suites mauvaises ».

M. V. Sieberl, élève de Schmiedberg de Derpt, dans sa thèse inaugurale (Recherches sur l'action physiologique de l'apomorphine. In. Archiv. der Heilkunde, 1871,) expose un grand nombre d'expériences physiologiques entreprises par lui.

Puis, paraissent alors des mémoires, articles de journaux, où nous trouvons les noms de Mayer (Rapport de la Société de chimie de Berlin, février 1871). — Riegel et Boehn (Archiv. fur Klinische medicin, t. IX.) et d'Espine (Une visite à l'Université de Leipsig — Gazette hebdomadaire 1873, n° 49). Le premier travail sérieux qui ait paru en France

sur ce sujet est la Thèse inaugurale de Bourgeois. (De l'apomorphine — Recherches cliniques sur un nouvel émétique, 21 janv. 1874,) où l'auteur étudie avec beaucoup de soins la physiologie du nouveau médicament et son action thérapeutique.

La même année Routy, dans sa thèse inaugurale (De l'emploi de l'apomorphine comme vomitif, 14 août 1874,) préconise l'emploi de ce médicament surtout par la voie hypodermique.

A partir de cette époque de nombreuses expériences furent faites en France par MM. Carville, Charcot, Chouppe, Dujardin-Beaumetz, Trousseau et Pidoux, Théodore Verger, Vulpian, et à l'étranger par Max, Quehl (The practitioner 1874,) et Jurasz (Centralblatt 1874).

Composition Chimique. — Mode de préparation et réactions.

L'apomorphine répond à la formule atomique $C^{17} H^{17} Azo^{2}$ et ne diffère de la morphine que par $H^{2} O$ en moins. A l'état de pureté c'est un corps brun noirâtre, assez soluble dans l'eau et surtout dans l'eau légèrement acidulée ; sa solution d'abord légèrement brune, devient rapidement d'un beau vert par l'exposition à l'air. On emploie rarement l'apomorphine mais en général son chlorhydrate, sel d'un gris légèrement brunâtre, se présentant sous forme de petites écailles à éclat chatoyant. La solution de ce sel présente les mêmes caractères que la solution d'apomorphine et il suffit de quantités infiniment petites pour produire rapidement une belle coloration vert émeraude ; son action physiologique est la même que celle de l'alcaloïde.

On obtient l'apomorphine en soumettant à une température de 140° à 250° de la morphine avec un excès d'Hcl dans des tubes scellés ; on neutralise ensuite le contenu des tubes par du bicarbonate de soude, il se forme un précipité qu'on épuise par de l'éther ou du chloroforme ; dans ces conditions l'apomorphine seule le dissout dans le véhicule employé tandis que la morphine non transformée reste comme résidu. Quelques gouttes d'Hcl ajoutées à la solution forment du chlorhydrate d'apomorphine qui cristallise bientôt sur les parois du vase; on purifie le sel obtenu par un lavage à l'eau froide qui en dissout très peu et l'on termine par une nouvelle cristallisation dans l'eau bouillante. Contrairement au chlorhydrate de morphine qui a pour formule $C^{17} H^{19} Azo^{3}$, Hcl + 3, $H^{2} O$, le chlorhydrate d'apomorphine ne renferme pas d'eau de cristallisation ; ce dernier sel se colore en vert lorsqu'on le laisse exposé à l'air et cette coloration est due à une oxydation car il y a augmentation de poids. Sa solution dans l'eau distillée produit avec le bicarbonate de soude un précipité blanc qui verdit rapidement au contact de l'air; il se dissout alors dans l'eau, l'alcool qu'il colore l'un et l'autre en vert émeraude, dans l'éther qui devient rouge

pourpre et dans le chloroforme qui acquiert ainsi une teinte violette.

La masse verte provient de la base libre ; elle se produit d'elle-même au bout d'un temps assez court, dans les solutions de chlorhydrate d'apomorphine dans l'eau distillée. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire absolument d'avoir toujours des solutions récentes, sans cela on s'expose à obtenir des résultats différents avec la plus ou moins grande ancienneté de la préparation.

Les réactions principales des sels d'apomorphine sont les suivantes :

Potasse ou ammoniaque. — Pas de précipité dans les solutions étendues. — Précipité soluble dans un excès de réactif quand les solutions sont concentrées.

Carbonate de soude. — Mêmes réactions que la potasse et l'ammoniaque.

Eau de chaux. — Pas de précipité contrairement aux sels de morphine qui donnent un précipité blanc noircissant ensuite.

Acide nitrique concentré. — Coloration rouge, disparaissant par la chaleur.

Chlorure ferrique. — Coloration d'un vert bleuâtre.

Nitrate d'argent. — Réduction très rapide.

Iodure de potassium. — Précipité blanc amorphe ; les sels de morphine ne donnent rien avec le même réactif.

(Bourgeois, Thèse de Paris 1874).

Doses et Mode d'emploi.

M. Bourgeois a étudié quelles sont les doses nécessaires pour produire le vomissement chez les animaux. Ces résultats tout à fait d'accord avec ceux de Vulpian et Carville ont été les suivants :

La dose d'apomorphine nécessaire pour faire vomir un chien après injection sous-cutanée peut n'être que de 3 milligrammes ; mais c'est là une dose en général insuffisante et pour obtenir des effets rapides et certains il faut employer de 8 à 10 milligrammes. Avec cette dernière dose, les vomissements sont abondants, peu douloureux et suffisamment répétés.

Un auteur allemand Max Quehl a fait beaucoup d'expériences sur les grenouilles, les chiens et ensuite sur l'homme au moyen du chlorhydrate d'apomorphine qu'il a employé sous différentes

formes et à doses croissantes. Il a remarqué que chez l'homme il fallait pour assurer l'effet vomitif en injecter 0,^{gr} 012 à 0,^{gr} 018 et en lavements 18 à 36 centigrammes, tandis que si l'on introduit sous la peau des doses élevées comme 0,^{gr}08 à 0^{gr} 36 il n'y a plus de vomissements mais des effets narcotiques se produisent.

MM. Carville et Routy prennent pour moyenne chez l'adulte la dose de 1 centigramme.

« L'eau distillée est le meilleur excipient. La solution la plus avantageuse est celle qui comprend 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine dissous dans la quantité d'eau que contient une seringue de Pravaz; comme la solution s'altère vite, il est bon de ne la préparer qu'au moment de s'en servir. Quelques minutes suffisent pour que la dissolution soit complète et l'on injecte quand la couleur verte apparaît. On a conseillé d'ajouter une ou deux gouttes d'acide chlorhydrique pour éclaircir une solution trouble; mais il vaut mienx prendre le temps voulu pour laisser faire seule la dissolution que d'exposer le malade à des phénomènes d'irritation locale ou à de la douleur en lui injectant une solution un peu acide ». (Routy. — Thèse de Paris 1874).

En raison de l'altérabilité des solutions de chlorhydrate d'apomorphine, il est très important de se servir de solution toujours récente, ce qui, dans la pratique, n'est pas facile pour tous. M. Dujardin-Beaumetz (In. dictionnaire de thérapeutique 1883, tome I), conseille, pour remédier à cet inconvénient, de se servir de chlorhydrate d'apomorphine dissous dans du sirop de sucre qu'on étend d'eau au moment de s'en servir selon l'indication de Hermann Blaser, pharmacien de Leipsig. Si l'on craint l'introduction du sucre sous la peau, on se sert, avec avantage, de paquets d'apomorphine de 1 centigramme chaque. Il est facile de faire dissoudre un de ces paquets dans un centimètre cube d'eau mesuré à l'avance au moyen de la seringue de Pravaz qui va servir à l'injection.

Action physiologique.

Action vomitive

La principale propriété du chlorhydrate d'apomorphine, je dirai même sa propriété unique, c'est son action vomitive (Chouppe).

L'apomorphine fait vomir par quelque voie qu'elle pénètre dans l'organisme, mais c'est surtout quand elle est introduite directement dans le sang par injection intra-veineuse ou sous-cutanée que ses effets sont prompts et certains. Pour l'estomac, les doses doivent être bien plus considérables et l'effet en est moins sûr.

M. Bourgeois et ses devanciers ont voulu faire hommage à l'apomorphine d'une propriété singulière qui, d'après les recherches de Vulpian et Chouppe, ne lui appartient nullement. L'apomorphine, a-t-on dit, fait vomir sans nausées, c'est-à-dire que le vomissement n'est pas précédé de cette tendance syncopale, de ces sueurs profuses, de

cette prostration du système nerveux que l'on observe toujours dans les vomissements provoqués par l'ipécacuanha ou le tartre stibié. Cette période est extrêmement courte, il est vrai, vu la rapidité du vomissement ; cependant elle existe, et cela de la manière la plus évidente. Vulpian, qui la recherchait, l'a toujours trouvée dans ses expériences. Chouppe a injecté directement dans les veines d'un chien la solution de chlorhydrate d'apomorphine et par ce moyen en a donné jusqu'à 5 centigr. Dans ces circonstances, le vomissement était si rapide qu'il ne s'écoulait pas plus de 20 à 30 secondes entre la fin de l'injection et le vomissement; une fois même on n'eut pas le temps de retirer la canule de la veine. On comprend très bien que, dans ces conditions, la période nauséeuse soit si courte qu'elle puisse très bien passer inaperçue même d'un expérimentateur attentif.

Quoi qu'il en soit, chez tous les animaux injectés les vomissements ont lieu soudainement à une période de temps plus ou moins rapprochée du moment de l'injection ; mais en général après un temps très court et d'autant plus court que la dose injectée est plus forte, le temps varie entre une et cinq minutes.

Pendant tout le temps que durent les vomissements, on observe la fatigue, la résolution des membres, en tout comme avec les autres vomitifs.

Quand la dose a été moyenne, de 1 milligr. à 14 centig. au bout d'une 1/2 heure ou une heure, l'animal est remis ; il reprend sa course et mange avec autant d'appétit qu'auparavant.

Les observations longuement détaillées de Bourgeois, prouvent en plus que ce médicament administré plusieurs jours de suite chez le même animal, produit chaque fois les mêmes phénomènes ; ce qui prouve qu'il n'est pas tolérable.

Chez l'homme, les effets sont identiques. Pendant les deux ou trois premières minutes qui suivent l'injection le malade n'éprouve absolument rien ; il est calme, tranquille, sans ressentir le moindre malaise, Bientôt une sensation de pesanteur à la région épigastrique, est suivie d'une légère douleur de tête puis la salivation devient abondante, le corps se couvre de sueur ; un ou deux efforts de vomissement secouent le thorax, sans que rien soit rendu ; au troisième effort, plus rarement au quatrième le malade vomit. Il rejette alors des liquides en abondance, vomit trois ou quatre fois de suite, puis survient une période de calme : les vomissements s'ar-

rêtent pour cinq à six minutes, pendant lesquelles parfois le malade sommeille. Il est bientôt éveillé par la nausée et toute la scène recommence ; le même phénomène se reproduit à cinq ou six reprises différentes. Enfin, au bout d'une demi-heure environ, le malaise se dissipe d'une manière définitiue et le malade s'endort. Ce sommeil très calme dure en général d'une demi-heure à une heure, temps au bout duquel le malade s'éveille, ne conservant aucune fatigue.

Tel est, à grands traits, le tableau ordinaire des effets produits par le chlorhydrate d'apomorphine quand il est donné en quantité suffisante.

ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE, RESPIRATOIRE ET SUR LA TEMPÉRATURE.

Siébert (In. Archiv. der. Heilkunde 1871) a étudié cette question d'une manière très complète.

« Après l'injection, dit-il, on observe des variations du pouls légères et très irrégulières, augmentant un peu lors du vomissement. Une première accélération chez l'homme, coïncide avec le début de la nausée. Puis le pouls diminue de fréquence ;

le nombre des pulsations reste cependant au-dessus de la normale. Peu avant le vomissement, arrive une seconde accélération : la quantité des pulsations est augmentée de un tiers, moitié ou même davantage. Ces phénomènes existent dans les cas de simple nausée, sans vomissement. A la suite du premier vomissement, arrive un ralentissement plus ou moins évident : l'accélération précède le second vomissement et ainsi de suite. Lorsque l'effet est terminé la quantité de pulsations tombe un peu au-dessous de la normale.

Le temps pendant lequel se passent ces phénomènes varie en moyenne de une demi-heure à une heure. L'accélération du pouls avant le vomissement coïncide avec la petitesse qui existe aussi après le vomissement.

On observe de même une accélération et une irrégularité des mouvements respiratoires ; des inspirations très profondes succédant à des inspirations imperceptibles.

Quant à la température, on a observé tantôt une augmentation, tantôt une diminution; souvent même il n'y a aucun changement. Chez les animaux et chez le chien en particulier, la température montait plus souvent qu'elle ne descendait, surtout

lorsque l'acte du vomissement coïncidait avec de violentes contractions musculaires.

Chez l'homme, le vomissement étant plus facile, les contractions musculaires beaucoup moindres, l'effet sur la température est presque nul.

ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF

Dans les expériences qu'il a faites à ce point de vue, Bourgeois n'a jamais constaté d'action sur le tube digestif.

La constatation directe sur les animaux sacrifiés exprès et qui avaient pris des doses considérables d'apomorphine, ne fit jamais découvrir la moindre trace de rougeurs ni aucun autre phénomène irritatif.

L'action de l'apomorphine sur le tube intestinal, peut également être considérée comme nulle ; car avec des doses moyennes, petites ou très fortes, l'appétit des animaux, leur activité secrétoire, leur bien-être général ne se trouvait changé en aucune façon.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Un fait paraît démontré, c'est que l'action de

l'apomorphine s'exerce sur le système nerveux et sur le système nerveux central. Quehl avait résumé ainsi les résultats de son observation :

1° L'apomorphine ne modifie ni les nerfs moteurs, ni les nerfs vomitifs.

2° L'effet vomitif cesse après la section des nerfs vagues.

3° Les nerfs vaso-moteurs ne sont pas influencés par l'apomorphine. (The. Practitioner). A cela, Chouppe répond : « Quel que soit le mécanisme que l'on admette pour le vomissement, il est certain que l'arc reflexe a son centre d'où partent les irradiations motrices, dans le bulbe, aux noyaux d'origine des nerfs vagues. Or, la partie centripète de cet arc peut suivre des voies différentes ; tantôt elle remonte suivant le trajet du pneumo-gastrique et part de l'estomac, tantôt elle a son point de départ dans les centres nerveux eux-mêmes, et arrive au bulbe par des fibrilles plus ou moins compliquées.

Or, une expérience très simple permet de montrer que l'action de l'apomorphine ne s'exerce pas sur les extrémités périphériques du nerf pneumogastrique ; les animaux vomissent aussi vite, aussi abondamment et aussi longtemps, sous l'influence

de l'apomorphine après la section des nerfs vagues que quand ceux-ci sont intacts ; il est donc probable d'après ce fait, que l'apomorphine agit sur le système nerveux central et plus spécialement sur la moëlle allongée. »

Toxicologie.

Les auteurs anglais et allemands avaient prétendu que l'apomorphine, quelle que soit la dose employée, n'a jamais d'effets toxiques. Les expériences de Bourgeois et celles de Vulpian sembleraient devoir conduire à un résultat analogue. « Nous avons administré, dit Bourgeois, des doses considérables de médicament, que nous avons toute raison de croire pur. Et cependant, dans la limite de nos moyens, il ne nous a pas été possible d'empoisonner un chien. »

Au point de vue toxique les expériences n'ont pas seulement été faites sur des chiens, mais encore sur des lapins (Bourgeois et Vulpian), sur des cobayes (Carville), sur des chats, des pigeons, des grenouilles (Hartnack, David). Or, dans chacune d'elles, on n'a constaté d'effet véritablement toxique.

Chez les animaux qui ne peuvent pas vomir (la-

pins, cobayes) on n'observe absolument rien, même avec des doses relativement fortes. Chez les animaux qui vomissent (chiens, chats) on constate la fatigue qui accompagne et suit les vomissements et souvent un sommeil plus ou moins prolongé. Cette action trouve facilement son explication dans la tendance qu'a l'apomorphine à reprendre l'eau qu'elle a perdue pendant sa préparation et à reformer dans l'économie de la morphine, autrement dit à revenir à son point de départ.

Il ne faudrait pas croire cependant à l'innocuité constante de cette substance. Prévost (de Genève) a constaté chez une femme qui n'avait, il est vrai, jamais pris de vomitif, et dont la façon de réagir à l'occasion de ces médicaments était par suite inconnue, un collapsus des plus inquiétants. (Fonssagrives.) Le professeur Pécholier (Récit de mon empoisonnement avec de l'apomorphine. In. Bulletin de thérapeutique générale. Année 1882.) raconte qu'à la suite d'une injection de 11 milligrammes d'apomorphine, il éprouva aussitôt des phénomènes de collapsus si graves et si inquiétants qu'il fut considéré comme mort.

Nous copions textuellement une partie de son récit :

« Moins de deux minutes certainement après la piqûre, l'apomorphine manifesta ses effets, me donna des nausées pénibles et presque lipothymiques, avec de violents efforts de vomissements qui n'aboutirent pas. A partir de ce moment je n'ai plus eu que de rares perceptions dont j'ai pu du moins me rappeler et je vais donner le récit qui m'a été fait plus tard par M. Estorc, qui m'a secouru avec la connaissance la plus précise des données de la science, un dévouement absolu et le sang-froid d'un praticien consommé. Me voyant vomir si difficilement et dans une position pénible, il me quitta une seconde pour dire à ma femme qui préparait un second oreiller, de se hâter. Quand il revint presque instantanément auprès de moi, il me trouva allongé, inerte et sans mouvement dans la ruelle de mon lit. Il s'élança sur moi, me releva, me retourna ; ma figure était livide, de ma bouche entr'ouverte la langue sortait ; il n'y avait aucun mouvement respiratoire. A première vue il me crut mort ; mais se précipitant sur l'artère radiale, il trouva le pouls calme, plein, résistant, aussi rassurant que possible. La température des parties couvertes du corps était normale.

Me secourir, introduire les doigts dans ma bou-

che pour me faire vomir fut l'affaire d'une seconde, et, de fait, si je ne parvins pas à vomir, la respiration reprit chez moi, mais lente, difficile encore. J'étais fort angoissé en ce moment, mais j'entendis très bien M. Estore demander avec instance qu'on fût chercher au plutôt des confrères pour l'aider dans une tâche pénible et difficile.

C'est ainsi qu'arrivèrent successivement et avec l'empressement le plus amical MM. Dunal, Grasset, Garimond, Bourdel et Rédier, mais je n'en eus pas alors connaissance. Je me rappelle d'un dernier fait : tout à coup les vomissements, jusque-là impossibles, éclatèrent très largement et je me sentis soulagé. J'ai su depuis que ces vomissements étaient dus à une nouvelle dose d'apomorphine qui venait de m'être injectée. Malheureusement ce demi-réveil dura à peine, les vomissements s'arrêtèrent et je retombai dans un collapsus complet.

Combien suis-je resté dans ce nouveau collapsus? Trente ou trente-cinq minutes, m'a-t-on dit, durant lesquelles le pronostic de mon état s'assombrit, paraît-il, de plus en plus ; ma face était livide, ma bouche entr'ouverte, la respiration rare et stertoreuse et le pouls, qui jusque-là était demeuré ras-

surant, diminuait beaucoup de force, devenait irrégulier, mon corps se refroidissait.

On peut voir par les lignes qui précèdent que l'action toxique de l'apomorphine est loin d'être nulle, comme on l'avait prétendu tout d'abord.

Thérapeutique,

Pour terminer l'étude des propriétés de l'apomorphine, un mot sur son emploi thérapeutique.

Routy conseille cette substance non seulement pour remplacer les vomitifs actuels, mais encore pour réussir là où ils ont échoué. On en trouve un bel exemple dans sa thèse inaugurale. (Obs. XI). Il s'agit d'un homme atteint d'une bronchite chronique avec emphysème et menacé d'asphyxie. L'ipecacuanha, le tartre stibié, le sulfate de cuivre ont été employés sans produire de vomissements. Injection de 10 milligrammes de chlorhydrate d'apomorphine. Au bout de sept minutes, nausées violentes, au bout de quinze minutes, vomissements abondants et faciles suivis d'un soulagement considérable.

Le même préconise encore l'emploi du chlorhydrate d'apomorphine en injection, dans les cas de croup, bronchite capillaire, œdème de la glotte,

laryngite striduleuse chez les enfants. Il pense enfin que l'injection de ce médicament serait très utile chez les aliénés, qui ne veulent pas avaler ; et surtout dans les empoisonnements, car, dit-il, « l'effet est rapide et une dose maximum produira des effets tellement violents que tout ce qui n'aura pas été absorbé de poison sera rejeté au dehors. »

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

On voit par les études expérimentales physiologiques de l'apomorphine que ce médicament peut être administré sans danger par la voie hypodermique. Les exemples d'accidents sont rares et l'on a affaire dans ce cas à des idiosyncrasies. On sait du reste que ce médicament est d'un emploi courant en Angleterre. Si nous voulions parcourir la thérapeutique des alcaloïdes nous trouverions de nombreux exemples de ces organismes extrêmement susceptibles qui ne peuvent tolérer les alcaloïdes même à des doses très faibles. N'a-t-on pas vu des symptômes d'empoisonnement sérieux résulter de l'absorption de 0,01 centigramme de morphine, alors que les morphinomanes en supportent des doses excessives? Il y a chez ces derniers une tolérance acquise; mais en dehors de cela, il existe

des organismes chez lesquels 0,10, 0,20 centigrammes de morphine ne produisent qu'un léger sommeil.

D'autre part, le tubage employé pour l'extraction du suc gastrique des malades est ordinairement bien toléré même par les enfants de dix et douze ans. Cependant, M. le professeur agrégé Surmont nous a dit avoir été une seule fois dans l'impossibilité de pratiquer l'extraction chez un neurasthénique qui à l'approche du tube avait des spasmes de l'œsophage et de la glotte, extrêmement violents et comparables à ceux qui se produisent dans les accès d'hydrophobie.

Certains malades aimeraient mieux sans doute rendre leur repas expérimental au moyen d'un vomitif que de supporter le tubage. Or l'apomorphine injectée sous la peau agit avec rapidité. Nous étions en droit de nous demander s'il ne serait pas possible de recueillir le vomissement et de lui donner la valeur d'un suc gastrique extrait par la sonde.

Considérant surtout la rapidité d'action du vomitif, nous ne pensions pas que le contenu stomocal serait modifié. S'il en était ainsi, l'apomorphine pouvait être dans certains cas, un médicament

utile pour le praticien. Quoi de plus simple en effet que de faire rendre de cette façon le repas expérimental ingéré par le malade et sans autre appareil qu'une seringue de Pravaz.

Toutes nos expériences devaient donc avoir pour but de rechercher si l'injection d'apomorphine modifie le contenu stomacal. Nous n'avons généralement dosé dans le suc gastrique que l'acidité totale. Il était inutile, en effet de chercher dès l'abord les altérations des autres valeurs ; si celle-ci était altérée par l'usage de l'apomorphine, aucun des procédés cliniques d'analyse du suc gastrique ne pouvait être employé, puisque tous donnent une grande valeur à l'acidité totale.

Nous avons choisi le chien comme sujet d'expériences. Pour l'extraction du suc gastrique chez ces animaux, nous avons employé le moyen qui consiste à relier par un tube en caoutchouc le contenu stomacal à un flacon à deux tubulures dans lequel on fait le vide au moyen d'une pompe aspiratrice de Potain. Les chiens se prêtent généralement mal à l'opération au début ; mais on arrive dans la suite à un véritable dressage qui permet même de ne plus les attacher. Toutes nos expériences ont été faites sur des chiens ne possédant pas de fistule.

Nous avons pensé que les contractions violentes de l'intestin et de l'estomac occasionnées par l'apomorphine auraient mis dès le début des expériences ces animaux hors d'usage. De plus, des expériences antérieures ont démontré à M. Surmont que les chiens porteurs de fistule ont rarement un chimisme stomacal absolument normal.

Expériences.

Expérience n° 1.

On donne à un chien vierge d'expérimentation un repas d'Ewald (Eau distillée 300 gr., pain 60 gr.). Le contenu stomacal est extrait en partie au bout d'une heure. Aussitôt l'extraction terminée, on lui injecte sous la peau 0,001 milligramme d'apomorphine. L'action est immédiate. Malgré cette dose très minime (chien de 3 kilog.). L'animal vomit avec des efforts considérables. Les deux premiers vomissements très colorés par la bile sont recueillis. On titre l'acidité totale et l'on a :

Pour l'extrait........ A = 0,1022
Pour le vomissement A = 0,050

Expérience n° 2.

On donne à un chien de 12 kilogr. un repas d'Ewald. Au bout de trois quarts d'heure, on extrait le contenu stomacal

A = 0,1533

On injecte 0,015 milligrammes d'apomorphine, le chien vomit dix minutes après l'injection une petite quantité de liquide coloré par la bile.

A = 0,0146

Après chaque injection le chien présente les phénomènes suivants :

Avant même que les vomissements se produisent il est très abattu, tient à peine sur ses pattes, puis, après les vomissements, il se lève, reprend ses forces et se met à fureter avec une persistance incroyable. On met du pain sur son passage, il ne le mange pas. Ce manège absolument constant après chaque injection dure environ cinq minutes. Après quoi, le chien reprend ses allures habituelles. C'est le seul animal qui ait présenté ces phénomènes.

Expérience n° 3.

On donne à un chien déjà expérimenté un repas d'Ewald. On extrait une heure après une partie du contenu stomacal; on donne *un demi-milligramme* d'apomorphine. Ce chien rend un grand nombre de fois. On recueille dans la même capsule les trois vomissements successifs. *Le dernier est alcalin au tournesol*, alors que le premier est franchement acide.

On titre :

Extrait A = 0,127
Vomi . A = 0,085

Expérience n° 4.

On donne à un chien un repas (Pain 60 gr., eau 300).

On extrait une heure après :

A = 0,0438

On fait un lavage de l'estomac et on y laisse 500 grammes d'eau environ. On fait une injection d'apomorphine. Le chien rend un liquide si faiblement acide que deux gouttes de la solution de soude le neutralisent.

Le chien rend une deuxième fois un liquide gluant dont la réaction est alcaline au tournesol.

Nous avons fait un grand nombre d'expériences du même ordre. Presque toutes les fois (nous n'avons qu'une seule exception) il y a présence de bile dans le suc vomi, et correspondant à une hypoacidité.

Voici maintenant un certain nombre d'expériences qui semblent absolument contradictoires.

Expérience n° 5.

On donne à un chien de 4 kilogr. un repas abondant (150 gr. de pain, 500 gr. d'eau distillée) au bout d'une heure on extrait une partie du contenu stomacal.

A = 0,0438

On fait une injection d'apomorphine de 5 milligrammes ; le chien rend une première fois, une minute après l'injection, un vomissement non coloré.

A = 0,0438

Il rend une seconde fois, une minute et demie après l'injection, une petite quantité du repas, non colorée.

A = 0,1022

Expérience n° 6.

Même repas, même procédé opératoire, même animal.

Extrait.................... A = 0,0584
Vomissement non coloré A = 0,0584

Expérience n° 7.

Même expérience, mais sujet différent.

Extrait.................................... A = 0,102
Vomi très légèrement coloré par la bile A = 0,1178

Expérience n° 8.

Repas d'Ewald, vomissement non coloré; très peu d'extrait :

A = 0,029
Vomi A = 0,058

Expérience n° 9.

Repas d'Ewald :

Extrait A = 0,024
Vomi .. A = 0,065

Dans cette série d'expériences les vomissements ne sont jamais colorés. Il y a hyperacidité.

CHAPITRE II.

Nous avons donc là, deux séries d'expériences dont les résultats sont bien nets. D'abord, une hypoacidité coïncidant avec des vomissements biliaires, ensuite une hyperacidité où l'on ne voit ordinairement pas trace de bile.

Nous allons maintenant passer en revue les différentes influences qui dans les expériences que nous avons faites ont été capables d'apporter des perturbations dans la sécrétion stomacale.

1° Une partie du suc intestinal reflue dans l'estomac et en trouble la composition.

2° Dans l'extraction par la sonde, l'extrémité titille la muqueuse de l'estomac et peut l'exciter. Celle-ci réagit à sa façon par une sécrétion plus abondante.

3° Les glandes de l'estomac peuvent subir sous l'influence des contractions du diaphragme, de la sangle abdominale et même des fibres lisses du

tissu propre une sorte d'expression qui en vide totalement le contenu.

4° La sécrétion acide de l'estomac augmente sous l'influence de l'injection d'apomorphine.

Pour la première hypothèse, deux cas peuvent se présenter. Ou, tout le contenu duodénal remonte dans l'estomac et se mélange au repas expérimental ; ou une faible partie, ce qui est en deçà du canal cholédoque subit la régression. Or, nous savons d'après les expériences de Glay et Lambling (1), que la première partie du duodénum est acide. Nous étions donc en droit de penser que remontant dans l'estomac, elle pouvait augmenter l'acidité totale du tout.

Nous avons fait pour élucider cette question quelques expériences.

Expérience n° 10.

On donne à un chien de moyenne grandeur un repas composé de pain et d'eau. *Au bout d'une heure*, on lui sectionne le bulbe et on ouvre rapidement l'abdomen ; on place plusieurs ligatures.

Une première, sur le duodènum en deçà des conduits biliaires.

---

(1) Compte-rendu de la Société de Biologie 1894.

Une seconde au pylore.

Une troisième au cardia.

On recueille le contenu de ces différentes parties.

Le repas est presque tout entier dans l'estomac une très faible portion se trouve dans la première partie du duodénum ; elle est d'ailleurs si faible qu'il ne faut pas songer à en titrer l'acidité. Elle est jaune et acide au papier de tournesol, moins acide d'une façon manifeste que le contenu de l'estomac. Quant au contenu de la partie duodénale située au-dessous des conduits biliaires (sectionnés aussitôt après l'ouverture de l'abdomen pour éviter l'écoulement de la bile) elle est alcaline.

Expérience n° 11.

On donne à un chien de moyenne grandeur un repas abondant (eau et pain). *Au bout d'une heure un quart* on lui tranche le bulbe. L'abdomen est ouvert et les ligatures sont faites le plus rapidement possible comme dans l'expérience précédente.

1. L'estomac contient la plus grande partie du repas. Acidité franche au tournesol.

2. La deuxième partie (du pylore au canal cholédoque) contient très peu de matières digérées. Acidité faible au tournesol.

3. Au-dessous du canal cholédoque, neutre ou acide faiblement, peut-être.

Expérience n° 12.

On donne à un chien de taille assez forte qui jeûnait depuis plusieurs jours, un repas abondant. *Au bout d'une heure et demie* on sacrifie le chien ; on fait comme plus haut les ligatures et on prend les réactions du contenu stomacal et duodénal. Même résultat que ci-dessus. Il y avait un peu plus d'aliments dans l'intestin.

Voilà donc trois expériences faites à une heure, une heure et quart, une heure et demie après le repas et dans pas une seule le contenu intestinal acide n'est assez abondant pour fournir une acidité aussi forte que celle que nous avons constatée dans les expériences n° 5 et 7 ; acidité qui va jusqu'à doubler. Ce n'est qu'au bout d'une heure et demie que le contenu stomacal chez le chien s'écoule assez rapidement dans l'intestin. Or, nous avons toujours extrait le repas expérimental une heure après l'ingestion. Puisque la première partie intestinale est moins acide que le contenu stomacal on ne peut absolument pas admettre que cette partie se mélangeant à celle de l'estomac provoque une hyperacidité dans le total.

Lorsque par les violents efforts de vomissements causés par l'absorption d'apomorphine, auxquels

s'ajoutent les mouvements antipéristaltiques de l'estomac et du duodénum, le contenu intestinal vient en quantité notable s'ajouter au contenu stomacal, ce dernier devient par ce fait : *moins acide*.

Dans une deuxième hypothèse, nous pourrions admettre que l'extrémité de la sonde excite violemment la muqueuse stomacale. Il nous est arrivé quelquefois en faisant trop le vide de sentir l'extrémité de la sonde adhérer à l'estomac et d'éprouver une résistance lorsqu'on voulait la retirer. Une fois même, l'extrait présentait quelques maculations sanguines. Une muqueuse aussi glandulaire que celle de l'estomac, ne peut réagir à une excitation violente que par une hypersécrétion. Nous sommes persuadés, qu'elle existait dans le cas et que d'une façon générale, elle est d'autant plus abondante que l'excitation est forte. Il y a donc là une influence sur les phénomènes d'hyperacidité que nous avons constatés. Mais ce n'est pas la seule cause.

Dans une troisième hypothèse nous pouvons admettre que sous l'influence des contractions violentes, tant des muscles de la paroi abdominale que des fibres lisses de l'estomac ; il se produit une compression de tous les culs-de-sac glandulaires.

Leur contenu vient donc s'ajouter aux parties déjà excrétées normalement, une grande partie du repas a été extraite ; souvent même, presque tout le reste, vomi. Ce que contient alors l'estomac reçoit tout le suc glandulaire exprimé ; et comme c'est à ce moment de la digestion que la secrétion acide est abondante, on comprend aisément que ce résidu définitivement rejeté par l'animal soit plus acide que l'extrait et même que le produit du premier vomissement.

Enfin, dans une quatrième hypothèse, nous pouvons penser que l'injection d'apomorphine est la cause de cette hyperacidité. Nous avons fait pour trancher cette question, l'expérience suivante :

Expérience n° 13.

Pour empêcher un chien de vomir, on le curarise ; on introduit dans son estomac par la sonde une certaine quantité d'eau distillée. On fait une incision sur l'abdomen et l'on pratique une première ponction aspiratrice.

On a pour l'acidité de la partie ainsi extraite.

$$A = 0,014.$$

On lui injecte alors 2 centigrammes d'apomorphine ; le chien, selon nos prévisions ne vomit pas, puisque les muscles respiratoires sont dans l'impossibilité d'agir. Au bout

de cinq minutes, on prélève par une nouvelle ponction une certaine quantité stomacale dont on titre l'acidité, et l'on a :

A = 0,036.

On redonne encore 2 centigrammes d'apomorphine à l'animal. Des contractions des fibres musculaires de l'estomac sont très apparentes, mais l'amimal ne fait aucun effort pour vomir, même lorsque l'on suspend la respiration artificielle. On prélève de nouveau une petite quantité de liquide et l'on a :

A = 0,043.

Il y a donc une augmentation notable d'acidité après l'injection d'apomorphine.

Nous ajouterons pour compléter l'expérience, que le chien peu curarisé, possédait encore son réflèxe cornéen.

CHAPITRE III

Au cours des expériences précédentes, nous avons observé quelques phénomènes physiologiques.

L'action de l'apomorphine se produit d'ordinaire rapidement, qu'elle soit injectée à dose faible ou massive. Dans l'expérience n° 2 faite sur un vieux chien, auquel on avait donné une quantité suffisante de vomitif, le vomissement ne s'est produit que

dix minutes après. Une fois même, il s'est écoulé une demi-heure entre l'injection et le vomissement.

Dans les cas où l'effet se produit rapidement, la période de prostration n'a lieu qu'après les nausées et le rejet du contenu stomacal. Chez ce chien, la période de prostration avait lieuavant, et contrairement à ce qui se passe presque toujours, il ne présentait après que de très légers symptômes de fatigue.

L'action de cet alcaloïde nous parait moins dangereuse lorsqu'on l'injecte d'emblée à dose massive. Le chien le plus malade que nous ayons eu n'avait reçu qu'un 1/2 millig. d'apomorphine. Le même animal recevait le lendemain 2 milligr., vomissait de suite sans éprouver la prostration et l'affaissement considérable qu'il avait eus la veille.

On admet généralement que le cardia s'ouvre et le pylore se referme au moment du vomissement. Dans l'action causée par l'apomorphine du moins, le pylore ne s'oblitère pas complètement, puisque nous avons mainte fois constaté la présence de bile dans les vomissements.

Enfin, les contractions antipéristaltiques de l'estomac et de l'intestin sont insuffisantes pour provoquer le vomissement.

Résumé.

Chaque fois que l'on constate la présence de bile dans les vomissements, ceux-ci ont une acidité moindre que l'extrait. Au contraire, si le vomissement n'est pas coloré, l'acidité est augmentée.

L'hypoacidité est due à la présence de bile dans le liquide stomacal. L'hyperacidité est le résultat de trois phénomènes.

Le premier et le plus important c'est l'injection d'apomorphine. Les autres ne sont que des adjuvants. C'est, nous le rappelons, l'excitation de la muqueuse par la sonde et l'expression des culs-de-sac glandulaires par les contractions.

Enfin, l'action de l'apomorphine nous paraît mieux tolérée lorsqu'elle est injectée à forte dose et cela en diminuant la période nauséeuse.

Conclusions.

Nous ne pensons pas que l'apomorphine puisse être d'un usage courant, dans la pratique de l'examen chimique du contenu stomacal. Les exemples dans lesquelles la première partie du vomissement est semblable à l'extrait sont, rares et trop difficiles à obtenir en pratique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Journal de Chimie et de Physique. Tome XXIX.

Edinburgh Royal Society Transaction. Tome XV.

Archiv. der Heilkunde, 1871.

Gazette Hebdomadaire, 1873.

Bourgeois. — Thèse inaugurale. (De l'apomorphine. — Recherches cliniques sur un nouvel émétique. 21 Janvier 1874).

Routy. — Thèse inaugurale. (De l'emploi de l'apomorphine comme vomitif. 14 août 1874).

The practitioner, 1874.

Centralblatt, 1874.

Bulletin de Thérapeutique générale, 1882.

Dujardin-Beaumetz. — Dictionnaire de Thérapeutique générale, 1883. — Tome I.)

Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
E. WERTHEIMER.

Vu :
Le Doyen,
De LAPERSONNE.

Vu et permis d'imprimer :
A Lille, le 31 Mai 1895.
Le Recteur,
BAYET.
Correspondant de l'Institut.

Imprimerie Moderne d'Arras, 7, Place du Wetz-d'Amain.